

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 212

Travail du Laboratoire de Pharmacie et de Pharmacologie
de la Faculté de Lyon

Recherches sur les Dérivés Bismuthique
et Stibié
du Thio-propanolsulfonate de Sodium

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 4 Décembre 1934

PAR

Max JUVIN

*Ex-Moniteur de Travaux Pratiques
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon*

Né le 20 Janvier 1908, à AMIENS (Somme).



LYON

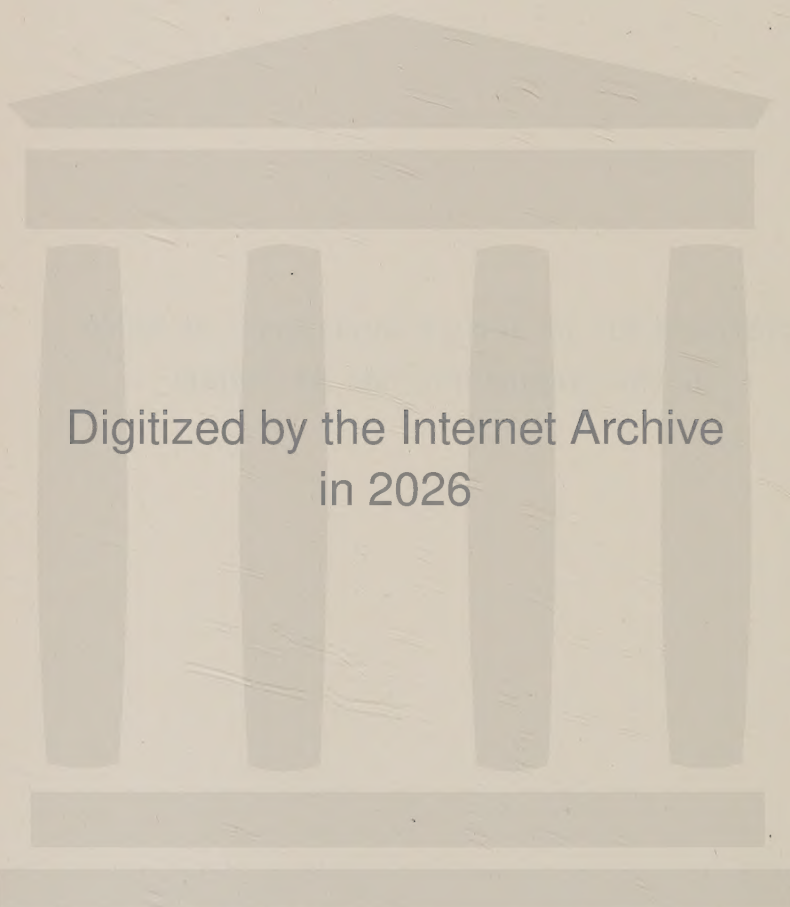
BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1934

Recherches sur les Dérivés Bismuthique et Stibié
du Thio-propanolsulfonate de Sodium



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 212

Travail du Laboratoire de Pharmacie et de Pharmacologie
de la Faculté de Lyon

Recherches sur les Dérivés Bismuthique
et Stibié
du Thio-propanolsulfonate de Sodium

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 4 Décembre 1934

PAR

Max JUVIN

*Ex-Moniteur de Travaux Pratiques
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon*

Né le 20 Janvier 1908, à AMIENS (Somme)



LYON

BOSC Frères, M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1934

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Membre honoraire	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET
BARRAL, ROLLET, PIC, CONDAMIN

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PAVIOT.
Cliniques chirurgicales.....	{ SAVY.
	{ TIXIER.
	{ BERARD.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	VORON.
Clinique ophtalmologique	BONNET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	NICOLAS.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	LEPINE (J.).
Clinique des maladies des enfants	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des femmes	VILLARD.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	COLLET.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	GAYET.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	NOVE-JOSSERAND
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	COURMONT.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	CLUZET.
Chimie biologique et médicale.....	FLORENCE.
Chimie organique et Toxicologie.....	MOREL.
Matière médicale et Botanique.....	MANCEAU.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	GUIART.
Anatomie	LATARJET.
Histologie	POLICARD.
Physiologie	HERMANN.
Pathologie interne	FROMENT.
Pathologie générale et thérapeutique	CADE.
Anatomie pathologique	FAVRE.
Chirurgie opératoire	PATEL.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	ARLOING (F.).
Médecine légale	Etienne MARTIN.
Hygiène	ROCHAIX.
Pharmacie et Pharmacologie.....	LEULIER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	NOEL.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chirurgie expérimentale.....	MM. TAVERNIER.
Stomatologie	PONT.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER	CREYSSSEL
DUFOURT	GATE	GUILLEMINET	DE ROUEMONT
DEVIC	DECHAUME	MORENAS	P. RAVAUULT
GABRIELLE	BERNHEIM	REBATTU	PIGEAUD
MARTIN (Joseph)	POLLOSSON	REVOL	PONTHUS
ROCHET (Ph.)	CHAMBON	ENSELME	MAZEL.
	CIBERT	SEDALLIAN	MORIN, chargé des fonctions d'Agrégé.



EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. LEULIER, président; MOREL, assesseur,
MANCEAU et REVOL

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEULIER

Professeur de Pharmacie et de Pharmacologie

Chevalier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MOREL

Professeur de Chimie organique et de Toxicologie

Chevalier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MANCEAU

Professeur de Botanique et de Matière médicale

Chevalier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR L. REVOL

Délégué aux fonctions d'Agrégé à la Faculté

Pharmacien-Chef de l'Asile de Bron

A MA FEMME

Qui fut pour moi une collaboratrice
de tous les instants.

A MES PARENTS

En témoignage de reconnaissance
et de profonde affection filiale.

MEIS ET AMICIS

Avant-Propos

Avant d'aborder l'exposé de notre travail nous n'aurions garde d'oublier la dette de reconnaissance que nous avons contractée envers ceux dont l'expérience et le savoir nous ont permis de mener à bout cette modeste contribution à l'œuvre commune de science.

Nous la dédions à notre Maître, M. le Professeur Leulier qui, après avoir orienté nos travaux, en a suivi le développement avec une patience inlassable, mettant au secours de nos efforts, non seulement sa science et la richesse de son érudition, mais aussi le puissant stimulant de sa merveilleuse activité ; qu'il nous permette ici de le remercier et de lui exprimer, en souvenir de la sollicitude paternelle qu'il nous témoigna au cours de longs mois où, cruellement éprouvé par la maladie, nous dûmes interrompre nos travaux, l'hommage ému et respectueux de notre profond attachement.

A M. le Professeur Morel, dont les enseignements nous ont facilité, dans une large mesure, les recherches auxquelles nous nous sommes livré et qui a bien voulu accepter de faire partie de notre jury, nous adressons, avec nos remerciements, l'expression de notre reconnaissance.

Nous devons aussi témoigner hautement notre gratitude à M. le Professeur Manceau, dont la sympathie éclairée a toujours été pour nous un secours et un enseignement précieux.

Nos remerciements affectueux s'adressent encore à M. Revol, délégué aux fonctions d'agrégé à la Faculté qui, avant de devenir notre Maître, fut notre camarade et ami.

Qu'il nous soit permis enfin d'exprimer notre gratitude à M. Fouillouze, Chef de Travaux à la Faculté, dans le laboratoire duquel nous avons toujours trouvé un accueil franchement cordial.

Recherches sur les Dérivés Bismuthique et Stibié du Thio-propanolsulfonate de Sodium

Introduction

Utilisés comme médicaments depuis la plus haute antiquité, les dérivés métalliques et métalloïdiques connaissent, depuis quelques années, une vogue sans cesse croissante. Certains d'entre eux se sont en effet révélés d'une incroyable activité antiseptique et antiparasitaire, au nombre desquels l'or, l'argent, le bismuth, l'arsenic, l'antimoine, ont été placés au premier rang de la thérapeutique moderne. On a donc assisté à l'éclosion d'une quantité considérable de ces dérivés, production dont nous essaierons plus loin de rendre compte succinctement.

Dans ce travail nous nous sommes proposé d'étudier deux dérivés métalliques du thio-propanolsulfonate de sodium, les bismutho-thio-propanolsulfonate de sodium et stibio-thio-propanolsulfonate de sodium préparés dans les Laboratoires Lumière.

Dérivé Bismuthique

Historique

L'utilisation des dérivés du bismuth en thérapeutique antisyphilitique, pour remonter à une époque moins lointaine que celle de l'arsenic ou de l'antimoine, n'en a pas moins fait depuis quelques années, et notamment depuis les travaux de Sazerac et Levaditi (U. P., t. LXIII, p. 171, 1922 ; Soc. Biol., t. LXXXVI, p. 817, 1922), de très rapides progrès. Si bien que, dès à présent, on se trouve en possession de dérivés dont l'emploi est entré dans la pratique courante et qui peuvent, quant à l'activité, rivaliser avec les arsénobenzols et les dérivés mercuriels.

On nous permettra de rappeler, au début de cette étude, les travaux qui ont amené la découverte des plus importants des dérivés du bismuth.

Employés depuis fort longtemps dans le traitement des affections gastro-intestinales, les sels de bismuth ne furent guère étudiés, en vue d'une application trypanocide, avant Balzer en 1889 (Compte rendu de la Société de Biologie, juillet 1889, 41, p. 537). Ce dernier réalisa des essais toxicologiques très précis sur le chien, mais fut arrêté, par la crainte fondée sur une expérience malheureuse, de produire, en employant ces dérivés, des troubles oculaires graves. Par la suite,

les Allemands Uhlenhuth (Arbeit aus dem Kais. Gesundheitsamte, 1908, 37, fasc. 2), puis Ehrlich et Karrer (Berichte der Deutsch. Chem. Gesselsch., 1913, 46, p. 3569) et enfin Kolle (Kolle et Rietz, *Deutsche Med. Woch.*, 1919, n° 18) étudièrent l'action de divers dérivés bismuthiques sur les affections spirochéliennes, sans obtenir de résultats positifs.

Enfin en 1921, Sazerac et Levaditi (1), reprenant les recherches de Sauton et Robert instaurées dès 1914, utilisaient pour le traitement des trypanosomiasés, sous le nom de Neo Trepol, Bismuthyl, Bismuthion, des suspensions huileuses ou aqueuses de poudres extrêmement divisées. Peu après, Levaditi et Nicolau, en chauffant un mélange de Trepol et de pulpe de foie, obtenaient un dérivé organique singulièrement actif : le Bismoxyl (Levaditi et Nicolau, C. R., t. CLXXVI, p. 1189, 1923). A la même époque, Huère étudia l'emploi d'un amalgame de bismuth (N. D. Bismol) mis en suspension dans un mélange huile-lanoline, à utiliser de la même manière que l'huile grise (Huère, U. P., t. LXIV, p. 37, 1923 ; Soc. Th., 14 déc. 1922).

Depuis, le nombre des dérivés n'a fait que croître sans cesse d'année en année (Levaditi : *Le Bismuth dans le traitement de la Syphilis*. Librairie Masson, 1924 ; Merck : *Wismuth Verbindungen*, à Darmstad). Nous rappellerons les principaux :

a) DÉRIVÉS MINÉRAUX

L'un des plus importants est l'oxyde de bismuth hydraté $\text{Bi} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ (hydroxyde de bismuth).

Ce corps est employé en injection intramusculaire sous diverses dénominations : Oxymuth, B.I.A., Bistan. Curalnes, Sobiase, Spirillan. Son élimination urinaire a été étudiée par les procédés suivants :

Cuny et Poirot (J.P.C., t. XXVIII, p. 215, 1923).

Girard et Fourneau (B.S.C., t. XV, p. 250, 1926 ; C. R., t. CLXXXI, p. 610, 1925).

Kunthy et Muller (B.S.C., t. XI, p. 252, 1926 ; Bioch. Zeit., t. CXLVXI, p. 377, 1924, et t. CXLIX, p. 235, 1924).

L'oxychlorure ($\text{Bi} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$), lui, était employé en suspension isotonique dans l'eau camphrée sous le nom de Bischlorol (*Médicaments nouveaux*, R. Weitz, Librairie Baillière, p. 142, 1926).

L'iodure de bismuth $\text{I}^3 \text{Bi}$ est utilisé sous la forme d'iodure double de bismuth et de quinine (Quinby).

L'azotate neutre de bismuth $(\text{NO}^3)^3 \text{Bi}$ et l'azotate basique du Codex n'ont pas d'utilisation parasiticide.

Le carbonate basique $(\text{CO}^3 \text{Bi}^2 \text{O}^2)^2 \text{OH}^2$ est employé en suspensions huileuses pour injections sous-cutanées (Picon, J.P.C., t. IV, p. 5, 1926 et t. 7, p. 380, 1928). C'est l'Oxyurase de Loeper (Docteur Loeper, U. P., t. LXII, p. 8, 1921). Ces dérivés donnent naissance à un savon de bismuth insoluble, rendant ainsi impossible la formation d'abcès.

b) DÉRIVÉS ORGANIQUES

Parmi ceux-ci, nous trouvons tout d'abord le sous-gallate basique de bismuth, connu et employé depuis

fort longtemps sous le nom de Dermatol (N.D., par Meister Lucius et Brunning ; D.R.P., f. 5335). Son succédané est le pyrogallate de bismuth ou Helcosol (Merck, à Darmstadt).

Ensuite les dérivés suivants :

L'oxyiodogallate de bismuth ou Airol (D.R.P., 80-399, 82-593, Hoffmann, La Roche), employé comme antiseptique, succédané de l'aristol et de l'iodoforme.

L'oxyiodopyrogallate de bismuth ou Pyoforme (N. D., par Hoffmann, La Roche ; D.R.P., 101776), succédané de l'Airol.

Le diiodogallate de bismuth (Lann. Bollchim. pharmac., t. LIV, p. 2, 1915) et le dibromogallate de bismuth (Lann Bollchim. pharmac., t. LIV, p. 2, 1915), tous deux aussi succédanés de l'airol et du dermatol, de même que le tannate de bismuth ou Tannibismuth (N.D. all. Fabr. Von Heyden, D.R.P., 101776) et l'oxyidotannate de bismuth (N.D. Suisse Fabr. Ciba, à Bâle, D.R.P. 101776).

Viennent ensuite les dérivés benzoïques et salicylés :

Le benzoate basique de bismuth $C^6 H^5 CO^2 Bi (OH)^2$ du Codex, employé comme antiseptique externe et interne, de même que le cinnamate de bismuth ou Hétoforme et le Chrysophanate ou Derméol.

Le salicylate basique de bismuth (Codex français), très employé comme antiseptique intestinal, de même que le disalicylate de bismuth et l'acétyl salicylate de bismuth.

Un dérivé soufré, le dithiosalicylate basique de bismuth ou Thioforme (N.D. all. Speyer et Grund, à Francfort-am-Mein), succédané de l'iodoforme.

Le Dioxypropylamino oxybenzoate de bismuth, ou Olesal, employé en solution huileuse comme antisyphilitique (Mentzel Pharm. Zenthial, t. LXV, p. 210,; 1924; C. I., t. XII, p. 1076, 1924).

Très important aussi est l'hexahydrobenzoate ou naphtéate de bismuth, ou encore Embial, qui est employé en injections intramusculaires contre le tréponème. Il est soluble dans les solvants organiques et les huiles (Ossian Aschan Ber., t. XXIV, p. 1865, 1891, et t. XXV, p. 3355, 1892) (Picon J.P.C., t. VIII, p. 206, 1928), N.D. français Cardyl (Etabl. Poulenc), Préparation (Buchl. Bert., XXXVI, p. 668, 1305, 1903 ; D.R.P., 65534).

On a noté que son élimination se fait complètement en vingt jours par les urines.

Son succédané, l' α méthyl hydrocinnamate basique de bismuth ou Biazan (Laboratoire des Antigénines, à Paris), soluble dans l'huile d'olive, a fait l'objet d'une communication de Fournier, Guenot et Schwartz à la Société de Dermatologie, le 12 juillet 1928.

Les dérivés phénoliques ont été, eux aussi, très étudiés :

Le Naphtolate de bismuth ou Diphol (N.D. all. Fabr. Von Heyden), employé comme antiseptique intestinal; de même le triiodophénolate de bismuth ou Néoforme et le tribromophénolate de bismuth, ou Xéroforme, ou encore Xérophène (N.D. all. Fabr. Von Heyden).

L'iodorésorcine sulfonate de bismuth ou Anusol (N. D. all. Fabr. Goedecker, Berlin).

Le sel de bismuth de la tétrabromo pyrocatéchine ou Noviforme (Fabr. Von Heyden) est employé en poudre pour pansements.

La tétra iodo phénolphtaléine bismuthique ou Eudoxine D.R.P. 87785 (Chim. Fabr. Rhenania) est utilisée comme antiseptique buccal et stomacal.

On emploie également le sulfocyanate, ou rhodanate double de quinoléine et de bismuth, sous le nom de Crurine (J.P.C., t. XXI, p. 94, 1920) (Pharm. Zeit. t. XLV, p. 842, 1900; Fabr. Kall, à Biebrich, D.R.P. 86148), comme antiseptique local et également dans certains cas de gonorrhée.

L'albuminate de bismuth ou Bismuthose (Kalle, D. R.P. 117269) est employé dans le traitement des affections stomacales et intestinales.

Quant au nucléinate de bismuth (Levaditi, C.I., t. XIV, p. 916, 1925), on l'emploie comme antisypilitique.

L'iodure double de bismuth et de cinchonidine, ou Erythrol, est utilisé comme antiseptique intestinal.

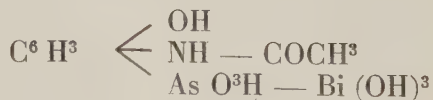
Nous citerons enfin les dérivés arsenicaux :

Le cacodylate de bismuth :



ou Cytarsan ou Bivarsan, employé comme antisypilitique (Claussmann B. S. C. t. XXXIII, p. 447, 1923 ; Picon J. P. C., t. VII, p. 387, 1928).

Enfin l'acétyl amino oxyphénylarsinate de bismuth ou Arsibismol ou Bimétal :



(N.D., Etabl. Billault, Paris).

(Levaditi, C.R., t. CLXXX, p. 1971, 1925).

(Fournier et Schwartz, C. R., t. CLXXX, p. 1973, 1925).

Etudié d'abord sur la syphilis expérimentale du lapin, le Bimétal s'est montré, par la suite, aussi actif sur la spirillose des poules, le nagana de la souris, et enfin et surtout, sur la syphilis humaine. L'arsenic y compense l'action débilitante du bismuth et le traitement est toujours parfaitement toléré. Une série de douze piqûres de 2 cc. de suspension huileuse au dixième suffit généralement pour rendre négative les réactions de Bordet-Wassermann.

Nous citerons enfin le Bismutho thio propanolsulfonate de soude, dû aux travaux de MM. Lumière et Perrin :



C'est là, après le cryptargol, le nouveau dérivé du thio-propanolsulfonate de sodium, que nous étudierons plus loin ; l'intérêt de ces composés est grandement accru par le fait qu'ils sont très solubles dans l'eau (puisque sulfonates), et permettent ainsi une diffusion facile du bismuth dans l'organisme.

Tels sont les principaux composés bismuthiques dont l'étude a été activement poussée en vue de mettre en valeur les propriétés éminemment actives de ce métal. Les résultats obtenus n'ont pas déçu les chercheurs, puisqu'un grand nombre de dérivés sont entrés dans la pratique courante de la lutte antisypilitique.

Etude chimique du bismutho-thio-propanolsulfonate de sodium

Avant toute expérimentation physiologique, il nous est apparu comme indispensable de faire une étude chimique précise du corps fourni. Comment, en effet, utiliser judicieusement un produit, sans en avoir au préalable vérifié les réactions, étudié le degré de pureté, sans en avoir en un mot reconnu l'identité chimique ?

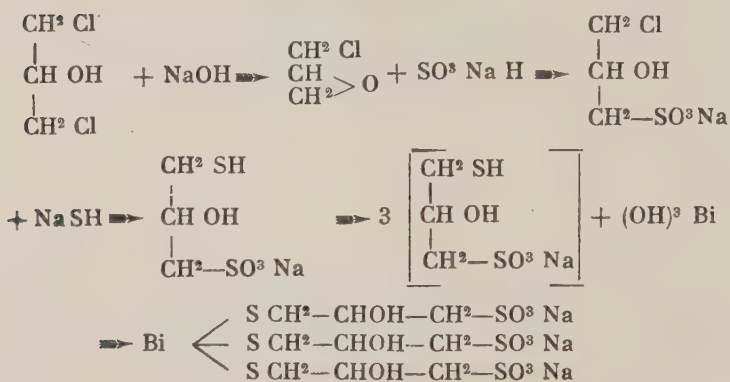
Il nous a été fourni, par les Laboratoires Lumière, deux échantillons du même sel de bismuth que nous avons successivement étudiés. Nous en rappellerons tout d'abord la préparation.

PRÉPARATION

La préparation de ce corps est très générale puisqu'elle est la même, au métal près, pour l'Allochrysine, le Cryptargol et le stibio-thio-propanolsulfonate de sodium (2). En voici les grandes lignes :

On prépare tout d'abord l'épichlorhydrine par action de la soude sur la dichlorhydrine symétrique. On en fait ensuite un dérivé sulfoné par action du bisulfite de

soude et enfin un mercaptans sulfoné à l'aide du monosulfure de sodium. L'action de l'oxyde hydraté de bismuth conduit enfin au dérivé cherché :



Echantillon N° 1

1° Propriétés générales.

Ce sel se présente sous la forme d'une poudre cristalline jaune pâle, inodore, insipide, soluble au moins dans son poids d'eau froide, très soluble dans l'alcool à 95°, soluble dans l'acide nitrique, avec dégagement de vapeurs nitreuses. En solution aqueuse étendue (1 pour 25), nous n'avons pas noté de dissociation immédiate, mais, 6 heures après, la liqueur est devenue légèrement louche et, au bout de 24 heures, nous avons pu voir sur la paroi du tube un dépôt noir pulvérulent de bismuth métallique.

2° *Caractères analytiques.*

Nous avons ensuite essayé sur ce sel les réactions analytiques du bismuth.

Par action du sulfhydrate d'ammoniaque, nous avons noté un précipité noir de sulfure de bismuth.

Par la soude et la potasse, nous avons eu formation d'oxyde hydraté de bismuth : $\text{Bi O} \cdot \text{H}_2\text{O}$ donnant un louche à chaud.

L'acide nitrique ne nous a pas donné de précipité, mais la liqueur jaunit davantage. Par action de l'acide chlorhydrique, pas de précipité non plus, mais décoloration de la liqueur.

Le réactif d'Aubry donne, à froid, un précipité orangé floconneux abondant d'iodobismuthate de quinine. Après 24 heures, le précipité se rassemble en fines aiguilles orangées insolubles dans l'acétone, alors que le précipité y était lui-même extrêmement soluble.

3° *Dosage de l'eau.*

Nous avons porté à l'étuve à $+105^\circ$, jusqu'à poids constant, six heures environ, deux prises d'essai :

1° 1 gr. 041

2° 1 gr. 124

leurs pertes de poids ont été :

1° 0,0364, soit 3,5 % d'eau;

2° 0,0415, soit 3,7 % d'eau.

Pour établir ensuite si les pourcentages de bismuth et de soufre étaient bien ceux de la formule, nous avons dosé, dans l'échantillon fourni, le soufre et le bismuth.

4° Dosage du bismuth.

Le principe est le suivant :

On fait les cendres totales du corps par calcination, après avoir au préalable humecté avec de l'acide nitrique. Ces cendres totales contiennent tout le bismuth sous forme de Bi^2O^3 et le soufre sous forme de SO^4Na^2 . Ce dernier produit, lui, est soluble alors que Bi^2O^3 ne l'est pas. On isolera donc le sulfate de soude en lavant les cendres totales à l'eau, en évaporant ces eaux de lavage et en desséchant le résidu à l'étuve. Il ne reste qu'à peser. Quant à l'oxyde de bismuth insoluble, on le calcine dans une capsule tarée et on pèse.

Technique I. — On prend 0 gr. 50 de produit qu'on place dans une capsule de quartz tarée et on ajoute cinq gouttes d'acide nitrique concentré. La masse se boursoufle et on a un dégagement abondant de vapeurs nitreuses. On sèche au bain-marie et on calcine en évitant soigneusement les projections. On ajoute à nouveau cinq gouttes d'acide nitrique, on évapore et on calcine à nouveau. On répète la même opération trois ou quatre fois jusqu'à obtention de cendres parfaitement blanches. On porte à l'exciccateur et on pèse. On a le poids de cendres totales :

$$\frac{P \times 100}{0,50} = \text{cendres totales \%}$$

On ajoute ensuite 5 cmc. d'eau distillée pour dissoudre les cendres solubles. On décante sur un filtre sans cendres et on lave abondamment jusqu'à ce qu'une goutte de filtrat ne précipite plus par addition de solu-

tion de chlorure de baryum, c'est-à-dire jusqu'à ce que toute trace de sulfate ait disparu sur le filtre. On concentre les eaux de lavage dans un cristalliseur en pyrex taré et préalablement desséché à l'étuve. On évapore à siccité. On porte à l'étuve jusqu'à poids constant et on pèse, soit p

$$\text{on a : } \frac{p \times 100}{0,50} = \text{cendres solubles \%}$$

On porte ensuite le filtre contenant l'oxyde de bismuth à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant. On incinère ce filtre et on calcine le précipité en capsule tarée. On pèse, soit p'

$$\text{on a : } \frac{p' \times 100}{0,50} = \text{cendres insolubles \%}$$

$$p \times 0,95 \text{ taux de bismuth \%}$$

p + p' doit donner une somme voisine de P, poids des cendres totales déterminé directement.

Technique II. — La prise d'essai de 1 gr. de produit est d'abord minéralisée par le mélange acide nitrique-perhydrol. Au début, on ajoute 20 gouttes d'acide nitrique qui produit un boursoufflement de la masse et un dégagement de vapeurs nitreuses. On évapore et on calcine. Par la suite, on ajoute peu à peu une quinzaine de gouttes de perhydrol, en séparant les additions successives d'évaporations et de calcinations. Nous avons noté que, pendant ces opérations, une partie du soufre s'échappe sous forme indéterminée. Le fait est certain, car les résultats sont nettement inférieurs à ceux de la fusion potassique.

Les cendres blanches une fois obtenues, on ajoute 100 cmc. d'eau distillée, on agite avec précaution, puis on introduit 1 cmc. de lessive de soude qui fait passer le bismuth sous forme d'hydrate de bismuth $\text{Bi}(\text{OH})^3$ insoluble. On jette sur un filtre et on lave jusqu'à disparition des traces de sulfate comme dans la technique I. On introduit filtre et précipité dans une capsule tarée et on ajoute quelques gouttes d'acide nitrique. Après calcination complète, on porte à l'exciccateur et on pèse. On a le poids de $\text{Bi}^2 \text{O}^3$, d'où on déduit celui du bismuth.

RÉSULTATS

Expérience	Cendres totales	Cendres solubles	Bi^2O^3	BI (hydr.)	Bi sec
I	62,90 %	42,40 %	15,4 %	13,9 %	14,4 %
II	60,00 %	X	14,54%	13,00 %	13,5 %
III	64,00 %	X	14,6 %	13,1 %	13,6 %

Dans le dosage I, nous avons employé la technique I ; dans les deux suivants, c'est la seconde technique qui a été rigoureusement suivie.

5° Dosage du soufre.

Le corps étudié étant un *bismutho-thio* propanol-sulfonate de sodium, le dosage du soufre trouve sa place toute naturelle après le dosage du bismuth.

Le principe en est l'oxydation du soufre pour le

faire passer à l'état de sulfate soluble, puis transformation de ce sulfate en sulfate de baryte insoluble. Du poids du sulfate de baryte obtenu, on déduit le poids du soufre dans la prise d'essai.

Technique I. — Fusion potassique de Liebig. Nous reproduisons ici le mode opératoire énoncé dans la thèse de L. Revol (3) :

Dans un creuset d'argent de 250 cmc., on met :

- 8 gr. de potasse caustique,
- 1 gr. de nitrate d'ammoniaque,
- 1 cmc. d'eau distillée.

On porte à une douce chaleur en interposant une toile d'amiante. Quand les produits sont fondus, on laisse un peu refroidir et on introduit la prise d'essai. On chauffe doucement, puis fort. La masse brune se boursoufle, puis devient noirâtre. La croûte superficielle disparaît peu à peu. La masse fluidifie et brusquement apparaît limpide. Si, au moment de la fusion, quelques particules noirâtres demeureraient dans le liquide, il faudrait laisser refroidir et ajouter quelques cristaux de nitrate d'ammoniaque, chauffer à nouveau.

Pendant le refroidissement, le liquide incolore se prend en une masse solide que l'on recouvre d'eau distillée. En s'aidant d'une douce chaleur, la masse se dissout très facilement. On transvase dans un ballon jaugé de 110 cmc., on filtre et, sur 100 cmc. de filtrat, on opère la précipitation par le chlorure de baryum.

Les 100 cmc. de filtrat sont mis dans un bécber de 200 cmc. et additionnés d'acide chlorhydrique jusqu'à non effervescence. Chauffer doucement jusqu'à ébul-

lition. S'assurer que la réaction est acide. Verser goutte à goutte dans le liquide 10 cmc. d'une solution à 5 % de chlorure de baryum. Continuer l'ébullition dix minutes. Recouvrir le bécher d'un verre de montre, laisser au repos 24 heures. Filtrer sur filtre sans cendres et laver le bécher et le filtre avec de l'eau acidulée par l'acide nitrique. Continuer le lavage jusqu'à ce que les eaux de lavage ne troublent plus par le nitrate d'argent.

Sécher à 100°. Incinérer séparément le filtre et son contenu dans une capsule de platine tarée. Calciner, laisser refroidir, peser.

Soit p' : précipité, p : prise d'essai, le taux de soufre pour cent est donné par :

$$S \% : \frac{p' \times 32 \times 100}{233 \times p} \times \frac{11}{10}$$

$$\text{ou : } S \% = \frac{p' \times 0,1373 \times 11}{100 p}.$$

Afin de pouvoir contrôler l'exactitude de nos dosages nous avons opéré la précipitation du sulfate sur deux volumes de 50 cmc. du liquide filtré obtenu après minéralisation et dissolution de la masse dans 110 cmc. d'eau distillée. Nous donnerons donc plus loin deux résultats pour chaque dosage effectué.

Technique II. — Nous nous sommes adressé à la minéralisation par le mélange acide nitrique perhydrol.

Comme nous l'avons déjà vu, on introduit dans un creuset en porcelaine 1 gr. de produit. On ajoute

goutte à goutte 2 cmc. d'acide nitrique pur. La masse se boursoufle et on a un fort dégagement de vapeurs nitreuses. On porte au bain-marie bouillant et on ajoute de temps en temps une goutte de perhydrol. Après deux heures, on a une masse blanchâtre qui contient du bismuth sous forme de Bi_2O_3 et du soufre sous forme de $\text{SO}_4 \text{Na}^2$. On dissout cette masse dans quelques centimètres cubes d'eau distillée. On transpose dans un ballon jaugé de 110 cmc., on ajoute 1 cmc. de lessive de soude et complète à 110 cmc. avec de l'eau distillée. Le bismuth se trouve alors sous l'état de $\text{Bi}(\text{OH})_3$ qui précipite. On filtre, on fait sur ce filtrat deux prises d'essai de 50 cmc. et, sur chacune, on opère la précipitation par le chlorure de baryum. On termine comme dans la technique I.

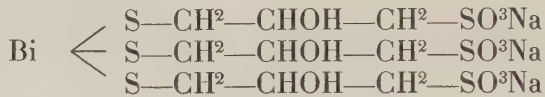
RÉSULTATS

Dosages		Soufre % de produit hydraté	Soufre % de produit sec	Technique employée
I	A	21,78	22,56	I
	B	21,80	22,59	
II	A	16,05	16,70	II
	B	16,00	16,60	
III	A	18,08	18,70	II
	B	19,48	20,20	
IV	A	18,80	19,50	II
	B	18,70	19,40	

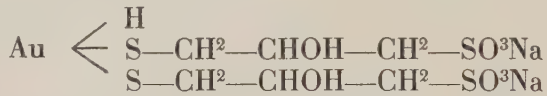
De ces résultats, il ressort que, seule, la minéralisation par fusion potassique nous a permis de doser réellement le soufre total.

6° *Formule supposée du corps étudié.*

Nous croyons pouvoir rendre compte par la formule suivante de la constitution du bismutho thio-propanol-sulfonate de sodium étudié :



Cette formule est d'ailleurs voisine de celle de l'Allochrysine Lumière :



Un tel corps aurait un poids moléculaire de

$$\text{PM} = 787$$

Il nous est permis de prévoir, par le calcul, le taux de cendres totales, de cendres solubles, de cendres insolubles et par suite de bismuth et de soufre.

Cendres totales calculées.

Une molécule de bismutho-thio-propanolsulfonate de sodium donne comme cendres :

1 1/2 SO ⁴ Na ²	213
1/2 Bi ² O ³	232
	445

Le taux des cendres totales est donc :

$$\frac{445 \times 100}{787} = 56,54 \%$$

Le taux de bismuth sera donné par la formule

$$\frac{208 \times 100}{787} = 26,42 \, \%$$

Le taux de soufre sera donné par :

$$\frac{(3 \times 32) \times 100}{787} = 24,39 \, \%$$

Ces chiffres s'entendent pour cent de produit *sec.*

Il nous reste maintenant à rapprocher les chiffres fournis par le calcul de ceux que nous ont donné l'analyse. Nous constatons dès l'abord de notables différences. Le taux de bismuth par dosages : 14 en moyenne, ne représente que la moitié de celui que nous donne le calcul : 26. Le déficit en bismuth est donc assez élevé et, comme nos analyses ont été conduites avec grand soin, nous avons été amené à considérer comme impur et non conforme à sa formule le corps fourni.

Echantillon N° 2

Ce sel présente sensiblement les mêmes caractères physiques et chimiques que celui que nous avons étudié plus haut. Nous avons noté cependant une couleur jaune nettement plus foncée pour l'échantillon II.

Les solutions aqueuses faites avec cet échantillon se sont montrées nettement plus stables que celles obtenues avec l'échantillon I : Ainsi une solution à 1 pour 25 ne présente aucun louche après 6 heures et seulement un louche très léger après 48 heures. Une hui-

taine de jours se sont écoulés avant que nous ayons pu noter sur les parois du tube un dépôt de bismuth métallique.

1° *Humidité du sel.*

Nous avons fait une prise d'essai de 1 gr. du corps et nous l'avons laissé six heures à l'étuve à 105°. Nous avons trouvé ainsi un taux d'humidité de 2,59 %.

2° *Dosage du bismuth.*

Nous avons employé la technique I que nous avons développée plus haut, page 24, et nous avons obtenu les résultats suivants :

Dosages	Cendres totales	Cendres solubles	Cendres insolubles	Bi prod. hydr.	Bi prod. sec
I	61,50	30,64	27,50	24,75	25,41
II	59,40	29,78	27,40	24,66	25,32

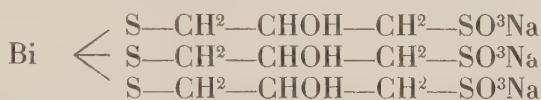
3° *Dosage du soufre total.*

Nous avons employé la méthode de Liebig par fusion potassique qui seule nous avait donné de bons résultats dans les dosages relatifs à l'échantillon I. Nos résultats ont été les suivants :

Dosage	Soufre % (produit hydraté)	Soufre % (produit sec)
A	23,79	24,42
B	24,49	25,03

En conclusion, si nous rapprochons des taux théoriques les chiffres trouvés dans nos dosages de bismuth et de soufre, nous ne trouvons que des différences assez faibles : 25,41 pour 26,42, taux théorique de bismuth; 24,42 pour 24,39, taux théorique de soufre.

Ce second échantillon de bismutho-thio-propanol-sulfonate de sodium doit donc être considéré comme répondant exactement à sa formule :



les dosages de bismuth et de soufre nous ayant fourni des résultats suffisamment approchés des taux théoriques.

En conséquence, nous avons employé ce dernier échantillon parfaitement pur au cours de notre expérimentation physiologique sur le cobaye.

Etude de l'élimination urinaire et fécale du bismutho-thiopropanol sulfonate de sodium

Après avoir fait une étude chimique du sel qui nous a été fourni, nous nous trouvons en présence d'une combinaison organique de bismuth renfermant plus de 25 % de ce métal. Nous avons donc en mains un produit qui, s'il ne s'avère pas très toxique, sera doué d'une activité très grande. Il devient dès lors très intéressant pour nous de contrôler l'élimination urinaire du métal, d'apprécier le temps nécessaire à sa diffusion dans l'organisme et de connaître en fonction du temps les quantités de bismuth éliminées.

Nous avons choisi des cobayes de 350 à 400 grammes et leur avons injecté, par la voie hypodermique, des doses de sel de 0,10 et 0,20. Sur les 12 animaux ainsi traités, cinq sont morts de 24 à 48 heures après l'injection. En aucun cas, nous n'avons noté d'eschare au point de piqure.

Nos premières expériences ont porté seulement sur l'élimination du bismuth par l'urine. Par la suite, nous avons tenu à étudier également l'élimination fécale,

afin de pouvoir rendre compte de l'élimination totale et établir le rapport :

$$\frac{\text{quantité de métal injectée}}{\text{quantité de métal éliminée.}}$$

Les quantités de métal décelables dans l'urine ou les fèces étant très faibles, nous nous sommes adressé à une technique de dosage très précise et nous avons suivi le mode opératoire employé par Laporte en 1924 dans son « Etude de l'élimination urinaire des sels injectables de bismuth » (12).

Le principe de la méthode est le suivant :

Précipitation du bismuth à l'état d'iodobismuthate de quinine, immédiatement suivie de la dissolution du précipité dans l'acétone. Dans des limites définies de concentration, on obtient une coloration jaune plus ou moins orangée qui permet des déterminations colorimétriques quantitatives du bismuth.

TECHNIQUE

Nous avons employé pour la précipitation du bismuth le réactif de Léger, modifié par Aubry (emploi du sulfate de quinine au lieu du nitrate de cinchonidine). On le prépare en deux solutions :

Solution A :

Sulfate de quinine.....	2 gr.
Acide sulfurique pur...	XV gouttes.
Eau distillée qsp.	100 cmc.

Solution B :

Iodure de potassium 4 gr.
Eau distillée qsp. 100 cmc.

On évite ainsi le précipité de périodure de quinine qui ne manquerait pas de se produire si on conservait le réactif en une seule solution.

Afin d'assurer la précipitation totale du bismuth, un certain nombre de précautions ne doivent pas être négligées. Nous ne pouvons mieux faire à ce sujet que de citer Laporte : « Les résultats obtenus avec notre technique, nous permettent de conclure à une précipitation intégrale du bismuth par ce réactif ajouté dans la proportion de 20 % à une solution d'acide nitrique au 1/10 renfermant de 0 mgr. 30 à 10 mgr. de bismuth pour cent.

Cette précipitation est rendue nulle ou incomplète par la présence dans le liquide en expérience d'une certaine quantité d'acide chlorhydrique libre ou de chlorures. En milieu nitrique au dixième, une proportion de 1/100 de chlorure de sodium ne diminue la sensibilité de la réaction que de quelques centièmes de milligrammes ; la présence de 10/100 de chlorure de sodium empêche la précipitation de plusieurs milligrammes de bismuth. La solution ne prend alors qu'une légère coloration jaune verdâtre. En cas de présence de chlorures dans le milieu réactionnel, il faudra donc les décomposer par calcination avec un excès d'acide nitrique.

Le milieu le plus favorable à la réaction est le milieu nitrique. En effet, le bismuth, amené à l'état de nitrate ou d'oxyde, se dissout complètement dans une solution

à 8,3 % d'acide nitrique, cette solution assurant la stabilité du sel formé. Pratiquement il suffit d'employer de l'acide nitrique au 1/10. »

Il ne faut pas, d'autre part, que le réactif précipite des métaux autres que le bismuth et cause ainsi des erreurs par excès.

« Il faut éviter, écrit plus loin Laporte, la présence de certains métaux avec lesquels le réactif d'Aubry forme des précipités : précipité jaune avec l'argent, le plomb ; jaune orangé avec l'étain ; jaune foncé avec l'antimoine ; vert sale devenant rouge avec les sels mercureux ; blanc jaunâtre avec les sels mercuriques ; blanc avec le cadmium ; brun avec le cuivre.

Les sels ferriques sont particulièrement nuisibles à la bonne marche de la réaction, car ils mettent en liberté l'iode de KI, lequel iode précipite la quinine à l'état de périodure.

La présence de traces de produits nitreux gêne également la réaction en donnant un précipité de périodure. Pour les décomposer, nous avons additionné nos solutions au 1/10 d'acide nitrique de 2 gr. 50 % d'urée.

Les deux précipités d'iodobismuthate et de périodure sont d'ailleurs très difficiles à différencier. Le premier doit avoir une couleur rouge orangé très franche ou, à défaut, la liqueur doit prendre une coloration nettement rosée. Au contraire, une teinte rouge grenat ou seulement jaune, avec formation progressive d'aiguilles rouges, est l'indice d'un précipité de périodure. On le voit, la différenciation est loin d'être aisée; aussi, n'avons-nous pas hésité à considérer comme négative toute réaction ne présentant pas au moins une faible

coloration rose, sinon le précipité rouge orangé caractéristique. »

Notre précipité d'iodobismuthate obtenu, nous en arrivons à la deuxième phase de l'opération qui est sa dissolution dans l'acétone du précipité.

Nous appuyant sur les expériences de Laporte, nous avons admis la variation proportionnelle de la coloration de la solution avec la teneur en bismuth.

« De multiples expériences, écrit Laporte, nous ont montré qu'il en est bien ainsi pour des solutions obtenues en ajoutant 20 % de réactif d'Aubry et 80 % d'acétone à une solution d'acide nitrique au dixième contenant de 0,30 mgr. à 10 mgr. de bismuth pour cent. »

Les précipités de sulfures de métaux étrangers sont également solubles dans l'acétone, mais lui communiquent des colorations assez différentes de celles obtenues avec le sulfure de bismuth.

Quant au précipité de périodure de quinine, il est, lui aussi, soluble dans l'acétone et lui donne une coloration jaune plus pâle qu'avec la solution d'une égale quantité d'iodobismuthate.

La coloration de la solution acétonique peut enfin être modifiée par la présence de chlorures et par un taux d'urée supérieur à 1,25 %.

Il ne nous reste plus maintenant qu'à faire la détermination colorimétrique de la teneur en bismuth.

Nous avons employé pour cela le colorimètre de Dubosc, c'est-à-dire la méthode des variations d'épaisseur.

Il nous est aussitôt apparu comme indispensable

de prendre certaines précautions touchant à la concentration des solutions examinées. Pour avoir des résultats rigoureux, la teneur en bismuth doit être comprise entre 1 et 5 mgr. %. Aussi nous sommes-nous efforcé d'opérer dans ces limites et cela, non pas en diluant les solutions acétoniques, car la variation de coloration n'est pas proportionnelle à la dilution, mais en prélevant une partie aliquote du produit initial de minéralisation.

De plus, nous avons eu grand soin d'établir des solutions témoins à teneur en bismuth très proche des solutions à examiner.

Après cet exposé général de la méthode que nous avons employée, nous reviendrons quelque peu en arrière pour donner quelques détails précis touchant au mode opératoire que nous avons suivi :

A) Evaporation et minéralisation des urines

L'urine est additionnée de quelques gouttes d'acide nitrique, puis évaporée à consistance sirupeuse au bain-marie dans un creuset de quartz. On ajoute alors à nouveau quelques gouttes d'acide et on calcine à feu nu. La masse se boursoufle, dégage d'abondantes vapeurs nitreuses, charbonne, puis, peu à peu, prend une teinte gris-violet et enfin passe au blanc. Pendant cette opération, on ajoute de temps en temps une ou deux gouttes d'acide nitrique, puis, en ayant soin de refroidir le creuset avant chaque addition, on porte au rouge chaque point du creuset pour chasser tous les chlorures. En dernier lieu, on ajoute quelques

gouttes d'eau distillée destinée à faciliter la dissolution des cendres.

B) *Dissolution des cendres*

On ajoute 5 cc. d'acide nitrique au dixième à 2,50 % d'urée. On triture et la masse se dissout peu à peu, surtout si on chauffe légèrement.

C) *Précipitation par le réactif de Léger*

On ajoute successivement à la liqueur obtenue précédemment 1 cc. de la solution A et 1 cc. de la solution B.

D) *Dissolution dans l'acétone*

On dissout le précipité obtenu dans 8 cc. d'acétone et on obtient la liqueur jaune orangé qui sera colorimétrée.

E) *Colorimétrie*

Nous avons vu que la solution acétonique ainsi obtenue ne peut être diluée en vue de la comparaison avec une solution étalon. Nous avons donc fait l'opération inverse et nous avons dilué une solution étalon jusqu'à coloration voisine de celle de la liqueur à examiner, réalisant ainsi extemporanément les étalons nécessaires à nos dosages.

La solution mère de bismuth contenait 2 gr. 23 de Bi_2O_3 pour 1.000 cc. d'acide nitrique au dixième. Au

moment de faire nos dosages colorimétriques, nous avons fait de cette solution des dilutions au $1/2$, au $1/10$, au $1/20$, etc., qui, par action du réactif d'Aubry suivie d'une solution acétonique, nous ont fourni d'excellents étalons colorimétriques.

Expérimentation physiologique

Ayant en mains la méthode très précise que nous venons de décrire, nous nous sommes attaché ensuite à étudier l'élimination urinaire et fécale du bismutho thio-propanolsulfonate de sodium. Nous avons pratiqué une série d'injections au cobaye dont voici les résultats.

OBSERVATION I

Nous avons injecté à un cobaye, par voie sous-cutanée, 0,10 de bismutho-thio-propanolsulfonate de bismuth, soit 25 milligrammes de bismuth métallique. Cette injection a été parfaitement supportée par l'animal qui n'a présenté aucun phénomène d'intoxication. Il ne s'est pas produit d'eschares au point de piqûre. A remarquer qu'une diminution importante du débit urinaire ne nous a pas permis d'effectuer autant de prélèvements que nous l'aurions désiré.

Temps séparant l'injection du prélèvement	Volume d'urines émis en cc.	Quantité de bismuth éliminé en mmgr.
1 h. 30	0,75	0,04
17 h.	15	3,77
22 h. 30	6	0,25
24 h.	5,5	0,05
27 h.	3,5	0,05
41 h.	20	0,08
	50,75	4,24

On voit d'après le tableau ci-dessus que l'élimination est plus rapide au début, dans les premières vingt-quatre heures, pour adopter ensuite un rythme plus modéré.

OBSERVATION II

Nous avons fait une injection de 0,20 de notre sel, soit 50 milligrammes de bismuth. Comme la précédente, elle a très bien été supportée et n'a pas produit d'eschares.

Temps séparant l'injection du prélèvement	Volume d'urines émis en cc.	Quantité de bismuth éliminé en mmgr.
12 h.	7,5	6,2
16 h.	7	2,5
25 h.	7	0,07
41 h.	20	0,45
46 h.	13	0,33
	54,5	9,55

OBSERVATION III

Comme dans le cas précédent, nous avons injecté 0,20 de sel, soit 50 milligrammes de bismuth. Cette dose de produit a encore été très bien supportée par le cobaye.

Temps séparant l'injection du prélèvement	Volume d'urines émis en cc.	Quantité de bismuth éliminé en mmgr.
1/4 h.	2	0,37
2 h.	1,5	7,27
15 h.	5	3,63
20 h.	5	0,32
39 h.	2	0,04
44 h.	15	0,21
	30,5	11,84

OBSERVATION IV

Nous avons encore injecté 0,20 de sel et nous avons prélevé cette fois urines et fèces, afin de rendre compte de l'élimination totale du bismuth. Dans ce cas encore, la tolérance a été parfaite.

Temps séparant l'injection du prélèvement	Quantité de bismuth éliminé par l'urine	Quantité de bismuth éliminé par les fèces
1 h.		0,14
2 h.		0,38
3 h.	3,308	
19 h.	4,808	
25 h.	0,035	19,59
	8,151	20,11

Elimination totale : 28,261 mmgr. de bismuth.

OBSERVATION V

Il a été fait une injection de 0,20 de sel qui a été parfaitement tolérée.

Temps séparant l'injection du prélèvement	Quantité de bismuth éliminée par l'urine	Quantité de bismuth éliminée par les fèces	Quantité de bismuth trouvée dans le mélange urine-fèces
2 h.	0,555		
5 h.	0,454		
9 h.		8,333	
12 h.	9,524		
24 h.			4,500
26 h.			2,000
31 h.			1,250
	10,533	8,333	7,750

Elimination totale : 26,616 mmgr. de bismuth.

Dans ce cas, il nous a été impossible de recueillir jusqu'à la fin les urines et les fèces séparées pendant toute la durée de l'expérience et nous avons dû faire les deux derniers dosages sur le mélange urines-fèces.

OBSERVATION VI

Nous avons fait au cobaye une injection de sel correspondant à 50 milligrammes de bismuth. La tolérance en a été parfaite.

Temps séparant l'injection du prélèvement	Quantité de bismuth éliminé par l'urine	Quantité de bismuth éliminé par les fèces
1/4 h.	0,625	
18 h.	6,666	5,882
24 h.	0,555	0,833
27 h.	traces	
42 h.		7,142
48 h.	traces	
	7,846	13,857

Élimination totale : 21,703 mmgr. de bismuth.

OBSERVATION VII

Nous avons injecté au cobaye 0,20 de bismutho-thio-propanolsulfonate de sodium, soit 50 milligrammes de bismuth, injection qui a été très bien tolérée.

Temps séparant l'injection du prélèvement	Quantité de bismuth éliminé par l'urine	Quantité de bismuth éliminé par les fèces
1/2 h.	4,545	
4 h.	3,846	0,625
22 h.	2,500	5,882
29 h.	0,200	7,894
47 h.	1,428	traces
	12,519	14,401

Élimination totale : 26,920 mmgr. de bismuth.

Localisation du bismuth dans l'organisme

Nous avons vu dans les expériences précédentes qu'à la suite de l'injection d'une dose non toxique de bismutho-thio-propanolsulfonate de sodium environ 50 % du bismuth injecté est éliminé en quarante-huit heures. Nous nous sommes demandé ensuite quel est le sort dans l'organisme des quantités non éliminées et dans quel organe elles se fixent (14).

Nous citerons ici les travaux de Fabre et Picon (13) dont nous nous sommes inspiré pour mener à bien nos expériences de localisation du bismuth.

R. Fabre et M. Picon ont étudié au moyen de deux séries de techniques, les unes électrolytiques, les autres colorimétriques, la localisation du bismuth dans l'organisme. Ils ont employé deux sortes de sels, les uns solubles dans l'huile comme le campho-carbonate de bismuth, les autres solubles dans l'eau comme le citrate de bismuth ammoniacal. La solubilité même de ces produits leur a permis, comme la solubilité du bismutho-thio-propanolsulfonate de sodium l'a fait pour nous, de retrouver dans les organes des animaux des quantités relativement élevées de bismuth. Ils ont mis au point plusieurs techniques que nous croyons bon de résumer ici :

MINÉRALISATION

« La minéralisation des organes recueillis à la mort de l'animal a été obtenue par la méthode sulfonitrique de Meillère qui, très rapidement, fournit une solution incolore contenant le métal retenu par l'organe considéré, sans que l'on s'expose à des pertes par volatilisation du chlorure de bismuth. » La solution sulfurique obtenue est soumise à un courant d'hydrogène sulfuré. Le précipité de sulfure obtenu est séparé par centrifugation, puis traité par l'acide nitrique et le perhydrol qui donnent une liqueur contenant le bismuth à l'état de nitrate.

TECHNIQUES DE DOSAGE

1° *Electrolytiques.*

Fabre et Picon ont utilisé, pour doser des quantités de bismuth assez élevées, les techniques de A. Hollard et L. Bertiaux (*Analyse des métaux par électrolyse*, 3^e édition, Dunod et Pinat, éditeurs) et de Schoch et Brown (*J. of american Chimist Society*, 1916, t. 38, p. 1660). Pour des quantités de métal plus élevées, ils se sont inspirés de la technique électrolytique de Pregl : électrolyse d'une solution chlorhydrique de chlorure de bismuth dans une fiole conique avec électrodes de Pregl. Cette technique peut être employée pour des doses de l'ordre du milligramme. Pour des doses inférieures au milligramme, ils ont utilisé la méthode d'électrolyse avec cathode à gouttes de mercure de Ed. Bayle et L. Lamy.

2° *Colorimétriques.*

Fabre et Picon ont également étudié la sensibilité de la réaction de Léger Aubry modifiée par Laporte. Ils ont tracé les courbes d'absorption de l'iodobismuthate de quinine en solution acétonique et ont établi que pour la radiation λ 5200 UA, la courbe de variations de la densité optique en fonction de la dilution est particulièrement utile pour le dosage spectrophotométrique du bismuth.

Ils ont enfin utilisé la réaction au chlorure stanneux et examen néphélométrique des teintes brunes obtenues.

Expérimentation physiologique.

Fabre et Picon ont ensuite pratiqué sur le lapin et le chien des injections intra-musculaires de solution huileuse de camphocarbonate de bismuth correspondant à 100 et 50 milligrammes de bismuth.

Les dosages pratiqués sur les organes prélevés ont montré que le bismuth se fixe surtout sur les organes susceptibles de retenir les graisses : foie et reins.

Enfin, ces deux mêmes auteurs ont pratiqué des injections de solutions aqueuses de citrate de bismuth ammoniacal et de cacodylate de bismuth. Les localisations du métal ont été les mêmes.

Observations personnelles

OBSERVATION I

Nous avons injecté à un cobaye de 375 grammes 0,25 de bismutho-thio-propanolsulfonate de sodium, soit 62 mgr. 5 de bismuth. L'animal est mort en quarante-huit heures. Nous avons prélevé le foie, la rate, les reins, les surrénales, les poumons, le cœur, un fragment du muscle fessier.

Nous avons minéralisé ces organes par la méthode sulfo-nitrique décrite plus haut. Nos résultats ont été les suivants :

Organe	Poids	Quantité de bismuth trouvée mmgr.	Taux de bismuth %
Foie	19,8	1,280	6,46
Reins	5,60	0,229	4,08
Surrénales	0,45	traces	
Poumon	3,85	0,054	1,40
Muscle	5,00	0,065	1,30
Cœur	1,47	0,100	6,80
Rate	0,42	0,050	11,90
		1,778	

OBSERVATION II

Nous avons injecté à un cobaye de 390 grammes 0,25 de sel, soit 62 mgr. 5 de bismuth. Ce cobaye est mort trente-six heures après. Nos dosages ont donné les résultats suivants :

Organe	Poids	Quantité de bismuth trouvée mmgr.	Taux de bismuth %
Foie	23,25	1,250	5,37
Reins	4,15	0,260	6,260
Muscle	2,50	traces	
Cœur	2,65	0,092	3,47
Poumon	6,00	0,060	1,00
		1,662	

OBSERVATION III

Nous avons injecté à un cobaye de 370 grammes 0,25 de sel, soit 62,5 de bismuth. L'animal est mort en vingt-quatre heures. Voici les résultats des localisations :

Organe	Poids	Quantité de bismuth trouvée mmgr.	Taux de bismuth %
Foie	19,90	1,500	7,53
Reins	4,35	0,125	2,88
Muscle	7,20	0,071	0,99
Cœur	1,85	traces	
Poumon	5,40	0,092	1,70
		1,788	

En conclusion, nous pouvons dire que le bismuthio-thio-propanolsulfonate de sodium s'élimine par les urines et surtout par les fèces.

Au bout de quarante-huit heures, la moitié au moins

du bismuth a disparu de l'organisme. Au bout d'un temps sensiblement égal, on note une localisation nette du métal dans différents organes et en particulier dans le foie et dans les reins. Ces constatations rejoignent celles de Fabre et Picon.

Dérivé Stibié

Historique

Nous avons souligné plus haut l'importance sans cesse croissante des sels de bismuth dans la thérapeutique moderne de la syphilis. Parmi les sels métalliques qui, eux aussi, se placent au premier rang des trypanocides, nous avons voulu retenir les composés antimoniés.

Nous n'insisterons pas sur la haute importance thérapeutique de bon nombre de ces produits, non plus que sur les travaux qui ont précédé leur vogue relativement récente, et nous nous bornerons à rapporter les résultats des quelques travaux personnels qu'il nous a été donné de réaliser.

En premier lieu, nous avons voulu, reprenant les travaux de J. Rey, 1926, au Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon (Professeur A. Leulier), étudier la préparation, faire l'analyse et expérimenter physiologiquement un antimoniotartrate d'urotropine.

En second lieu, nous avons analysé un thio-propanolsulfonate d'antimoine préparé par MM. A. Lumière et J. Perrin et injecté au cobaye des doses variables de ce sel. Nous avons, comme pour le bismutho-thio-propanolsulfonate de sodium et l'antimonio-tartrate

d'urotropine, étudié l'élimination et la localisation du métalloïde dans l'organisme.

Nous avons cru utile de faire précéder la relation de nos travaux personnels d'un bref historique de la question des dérivés organiques de l'antimoine, dérivés qui ont pris une place de choix dans l'arsenal thérapeutique moderne. Nous avons emprunté à deux articles de René Fabre les quelques renseignements qui vont suivre (4).

« Les stibines ont été préparées depuis plus d'un demi-siècle par Loevoy et Schweitzer (*Mittk. D. Zerc Naturforsch Gesellschaft*, 185, XXXV, p. 1), elles sont demeurées sans intérêt pratique jusqu'aux récentes recherches entreprises en particulier par Michaelis, Morgan et leurs élèves et par les chimistes de la Fabrique de Heyden. Des composés antimoniaux d'un usage courant en médecine furent préparés et leurs essais dans les trypanosomiasés ont déjà donné des résultats pleins de promesses.

Nous empruntons à l'ouvrage de Gilbert P. Morgan: *Organic compounds of arsenic and antimony* (id. par Gilbert T. Morgan, 1918, Longmans, Green and C°, London), quelques renseignements intéressants sur les dérivés organiques de l'antimoine et sur leurs applications thérapeutiques. »

1° *Dérivés aliphatiques* : stibines tertiaires et sels de stibonium.

2° *Arylstibines et acides arylstibiniques*, dont les procédés de fabrication sont calqués sur ceux des arsenicaux ; leur intérêt pratique étant de préparer les

acides arylstibiniques, point de départ des attoxyl et salvarsan stibiés.

3° Dérivés de l'acide antomonio-tartrique : Signalons à côté de l'émétique officinal à propriétés pharmacodynamiques bien connues quelques sels de l'acide antimonio-tartrique ayant reçu une application au traitement des affections dues aux protozoaires.

Antimonio-tartrate de lithium. — Utilisé par le Docteur Plimmer dans ses recherches sur la maladie du sommeil, Tsuzuki (*Deutsch Med. Wochens.*, 1918, 947) employa sous le nom d'Antiluetine le sel de potassium et d'ammonium de cet acide.

Le Docteur Martindale prépara une solution d'anhydride antimonieux à 10 % dans la glycérine. Cette préparation (injectio antimonio oxydi), qui contient probablement une combinaison glycéro-antimonique, se dissout dans l'eau et donne en injections dans les trypanosomiasés de bons résultats sans provoquer d'accidents d'irritation locale.

Le dithio-glycinate de Sb et Na



la triamide de la trithio-glycérine stibine



injectés aux animaux les protègent contre les trypanosomes.

4° *Radicaux aromatiques contenant à la fois As et Sb.* — Ces corps, qui ont fait l'objet de récents brevets de la Meister Lucius et Bruning, ont une action efficace sur les affections dues à des protozoaires.

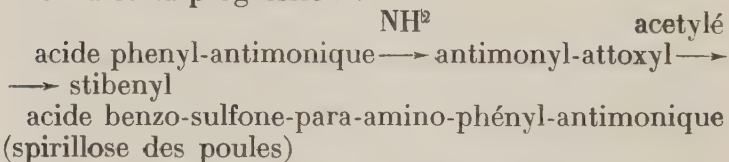
bis 3 amino 4 hydroxy-phenylarseno-stibine D.R.P.
270-259.

Erlich et Karrer (Ber. 1913, XLVI, 3568) obtiennent du dichlorhydrate de 3 amino 4 hydroxyarseno-stibino-benzène.

Le Luagol de Danisz (CR. 1914, CLIX, 452), association du salvarsan avec AgCl et Sb, tous non émétiques à cause de la liaison au carbone.

Ainsi ont été créés de nombreux composés organiques de l'antimoine, à la naissance desquels a toujours présidé cette idée directrice : « fixer le métalloïde dans la molécule organique pour atténuer la toxicité inhérente à l'ionisation » (5).

On a eu la progression :



Heyden 471 ou Stibosane

Sb trivalent : salvarsan stibié

661 Uhlenluth : émétique stibié fixé sur la molécule aromatique, trypanocide des plus puissants.

Etude chimique de l'antimonio-tartrate d'urotropine

Nous avons employé pour la préparation de l'antimoniotartrate d'urotropine un échantillon d'acide antimonio-tartrique préparé par M. Perrin.

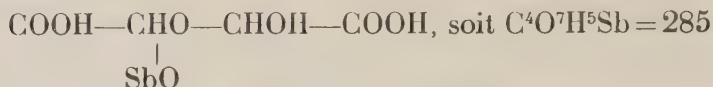
ANALYSE DE L'ACIDE ANTIMONIO-TARTRIQUE

Nous croyons utile de noter ici les propriétés physiques et chimiques de ce dernier corps, ainsi que les résultats de l'analyse que nous en avons faite.

Propriétés. — L'acide antimonio-tartrique se présente sous la forme de gros amas de cristaux blancs enchevêtrés, peu solubles dans l'alcool et très solubles dans l'eau. A ce sujet, il convient de remarquer que si la solution a été faite dans une faible quantité d'eau, une ébullition de quelques minutes amène un trouble, puis un précipité floconneux qui se dissout d'ailleurs si on dilue. Au contraire, si on a employé une grande quantité d'eau, on ne note pas de trouble à l'ébullition.

Préparation. — Le produit a été préparé d'après le procédé de Bougault (6).

Formule. — L'acide antimonio-tartrique a pour formule :



Cette formule met clairement en évidence les deux fonctions acide de ce corps : 1.000 cc. de soude normale satureront donc 142,5 d'acide antimonio-tartrique. Un dosage acidimétrique nous permettra ainsi de rendre compte de la pureté du produit.

Dosage acidimétrique. — Nous avons dissout une prise d'essai de 0 gr. 75 de ce corps dans 100 cc. d'eau. De cette solution, nous avons prélevé 10 cc. correspondant à 0,075 de produit. Nous y avons fait tomber goutte à goutte de la soude N/10 en employant la phtaléine comme indicateur. La limite de réaction est indiquée par le virage au rose de la phtaléine.

1 cc. NaOH N/10..... 0,01425
d'acide antimonio-tartrique

Soit n le nombre de centimètres cubes de soude N/10 nécessaires à la neutralisation. Nous aurons :

$n \times 0,01425$ = quantité d'acide antimonio-tartrique pur dans la prise d'essai : soit p . En ramenant à 100 de substance nous avons :

$$\frac{p \times 100}{0,075} = \text{acide antimonio-tartrique \%}$$

Nous avons obtenu les résultats suivants :

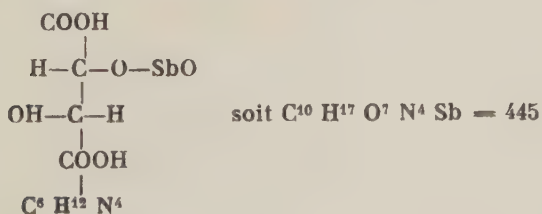
prise d'essai	valeur de n	acide antimonio-tartrique %
0,075	4,65	88 %
0,075	4,70	89 %

PRÉPARATION DE L'ANTIMONIO-TARTRATE D'UROTROPINE

Nous avons pris 14 gr. 25 d'acide antimonio-tartrique, soit 1/20 de molécule et nous les avons dissous dans 30 cc. d'eau distillée, en ajoutant petit à petit 14 grammes d'urotropine. Nous avons obtenu ainsi une solution limpide, légèrement jaune, et nous avons noté une élévation de température assez considérable. Après refroidissement, nous avons ajouté un excès d'alcool à 95° (3 volumes) et nous avons obtenu immédiatement un précipité cristallin épais, que nous avons essoré et séché à l'air libre.

Le calcul du rendement de l'opération nous a fourni un chiffre de 56,3 %, puisque les quantités respectives de 4,08 d'acide antimonio-tartrique et 4 grammes d'urotropine nous ont donné 4 gr. 55 d'antimonio-tartrate d'urotropine.

La formule supposée de ce corps est la suivante :



qui nous donnerait les pourcentages suivants d'antimoine ou d'azote calculés :

Sb % : 28,23

N % : 13,17

Cet antimonio-tartrate d'urotropine se présente sous forme de paillettes blanches, très solubles dans l'eau. La solution obtenue est stable et ne présente aucune odeur de formaldéhyde même après plusieurs semaines.

En faisant passer un courant d'hydrogène sulfuré dans cette solution additionnée de quelques gouttes d'acide chlorhydrique et légèrement chauffée, nous avons obtenu un précipité orange de sulfure d'antimoine.

Dosage de l'antimoine (Barral, I, p. 446) (7)

Nous avons employé la méthode iodométrique après avoir au préalable chassé tout le formol par ébullition avec l'acide tartrique. Nous avons suivi la technique suivante :

On prend 0 gr. 50 de produit qu'on dissout dans 100 cc. d'eau distillée ; on fait une prise d'essai de 20 cc. correspondant à 0 gr. 10 d'antimonio-tartrate d'urotropine. On ajoute environ 2 grammes d'acide tartrique cristallisé ; on porte à l'ébullition et on prolonge celle-ci jusqu'à ce qu'on ne perçoive plus d'odeur de formol ; nous avons noté que la solution reste constamment d'une limpidité parfaite. L'ébullition dure environ une demi-heure. Lorsque tout le formol est dégagé, on neutralise exactement avec une solution saturée de bicarbonate de soude en présence de teinture de cochenille.

On ajoute alors 20 cc. d'une solution saturée de bicarbonate de soude, puis un peu d'empois d'amidon. On ajoute goutte à goutte de l'iode N/10 jusqu'à coloration bleue persistante. 1 cc. d'iode N/10 correspond à 0 gr. 0061 d'antimoine.

prise d'essai	valeur de n	Sb %
0,10	4,63	27,78
0,10	4,60	27,6
0,10	4,60	27,6

Il nous restait ensuite à doser l'azote. Nous avons employé successivement la méthode exposée dans le Formulaire des Hôpitaux militaires au sujet du dosage de l'azote dans l'urotropine, et la méthode de Parnas et Wagner. On trouvera ici l'exposé des techniques employées :

1° *Procédé du Formulaire des Hôpitaux militaires.*

— On dissout 0,50 de produit dans 100 cc. d'eau distillée et on porte à l'ébullition jusqu'à cessation de dégagement de formol après addition d'environ 2 grammes d'acide tartrique. Le dégagement terminé, on neutralise très exactement avec de la soude N en présence de teinture de cochenille. On ajoute ensuite 50 cc. de soude N/10 et on reporte à l'ébullition 20 minutes. On dose enfin l'excès de soude à l'acide sulfurique N/10.

1 cc. NaOH correspond à 0,0014 d'azote.

2° *Procédé Parnas et Wagner.* — Nous avons suivi rigoureusement la technique employée par Arnoux dans sa thèse sur l'*Halogénéation des toluidines et de*

la *métaxylidine asymétrique*, Lyon, 1930 (8), et qu'on y trouve exposée d'une façon très complète, nous nous bornons donc à indiquer ci-dessous les résultats obtenus.

prise d'essai	valeur de n	azote, % trouvé
0,10	22,3	11,72
0,10	22,3	11,72
0,10	21,9	11,76

Dosages acidimétriques. — L'antimonio-tartrate d'urotropine se conduit vis-à-vis de la phtaléine comme l'acide antimonio-tartrique lui-même : un dosage acidimétrique permettant d'apprécier la pureté du produit est donc possible. Un centimètre cube de soude N/10 correspond à 0,02125 de sel.

Résultats obtenus :

prise d'essai	indicateur	valeur de n	%
0,50	phtaléine	21,4	90,95
0,25	—	10,7	90,95
0,25	tournesol	10,65	90,45

ESSAI DE PRÉPARATION DE L'ANTIMONIO-TARTRATE
D'UROTROPINE DEPUIS L'ÉMÉTIQUE

Nous avons voulu essayer de réaliser la préparation de l'antimonio-tartrate d'urotropine en partant de l'émétique et de l'urotropine.

Pour cela, nous avons dissous 14 grammes d'émétique et 14 grammes d'urotropine dans de l'eau distillée. Nous avons été obligé d'en employer 200 centimè-

tres cubes au lieu de 30 dans la première préparation. Par addition de deux volumes d'alcool nous avons obtenu un précipité moins abondant et plus amorphe que notre premier sel. Nous avons consigné ci-dessous les résultats analytiques se rapportant au sel ainsi obtenu.

Dosage de l'antimoine.

prise d'essai	valeur de n	Sb %
0,10	6,23	37,38
0,10	6,38	37,85

Dosage de l'azote.

Nous avons employé la méthode de Parnas et Wagner exclusivement, elle seule nous ayant donné de bons résultats dans nos précédents dosages.

prise d'essai	valeur de n	N %
0,05	24,3	0,28
0,05	23,35	0,81

Ces chiffres montrent clairement que le composé obtenu depuis l'émétique ne répond à aucune des deux formules possibles des antimonio-tartrates d'urotropine à une ou deux molécules d'urotropine.

Méthode de dosage de l'antimoine dans les organes

Nous avons voulu ensuite étudier l'élimination urinaire et fécale de l'antimonio-tartrate d'urotropine. Pour cela, nous nous sommes adressé à une méthode de dosage de l'antimoine à la fois simple et précise préconisée par Chataigner pour le dosage de l'antimoine dans les tablettes de Kermès du Codex (10) :

« Pour faire le dosage de l'antimoine des tablettes de kermès du Codex, après avoir constaté que la réduction par le chlorure stanneux ne s'opérait pas régulièrement en présence des corps organiques (sucre, gomme, amidon), nous avons voulu employer la méthode pondérale. Nous avons fait deux nouvelles constatations, à savoir : 1° Qu'il était impossible de séparer complètement le kermès de la solution sucrée fournie par les tablettes, car ce kermès traverse très facilement les filtres en papier ; 2° Que, si les tablettes sont dissoutes dans HCl concentré, puis si la solution étendue d'eau est filtrée et traitée par H^2S , on obtient non pas un précipité, mais une solution orangée très limpide due à l'état colloïdal du sulfure d'antimoine maintenu en suspension par la gomme arabique des pastilles.

Cette pseudo-solution se conserve plusieurs jours sans s'altérer et n'est pas détruite, même par l'ébullition. Nous avons pensé pouvoir l'utiliser pour le dosage colorimétrique du kermès. Pour cela il nous a fallu :

1° Une solution type ainsi préparée : Prendre 0 gr. 10 de kermès et les dissoudre dans 5 cc. d'HCl, ajouter 10 cc. d'eau et faire bouillir pour chasser H²S. Après refroidissement, étendre la solution à 100 cc. avec de l'eau contenant 1 gr. pour 100 d'acide tartrique, qui empêchera les sels antimonieux de précipiter. On filtre. Pour faire la solution colorée de comparaison, on prend 10 cc. de la précédente, renfermant 0 gr. 01 de kermès, on ajoute 5 cc. de solution de gomme arabique à 10 % et eau distillée, quantité suffisante pour 100 cc. La liqueur portée à 70° est traitée par H²S.

2° Une solution faite avec les tablettes comme suit : prendre 1 gr. de poudre de tablettes, dissoudre dans 10 cc. d'HCl au 1/2 et étendre à 100 cc. avec eau distillée. Filtrer, porter à 70° et traiter par H²S. On a une solution qui se compare très facilement au point de vue colorimétrique avec la solution type.

Si les pastilles sont faites selon le Codex, on doit avoir sensiblement la même teinte, sous une même épaisseur des solutions. Dans tout autre cas, la quantité de kermès serait donnée par la formule :

$$x = 0,01 \times \frac{e'}{e} ; e \text{ étant l'épaisseur de la solution à étu-}$$

dier et e' celle de la solution type, à égalité de teinte.

Ces résultats ne sont exacts que si la quantité d'antimoine est la même dans le kermès qui sert à faire la solution type et celui qui a servi à faire les tablettes. »

Cependant, plus loin, M. Chataigner (4) indique la préparation d'une solution étalon, à partir d'antimoine pur. Voici son procédé : « Peser 0 gr. 05 d'antimoine purifié, dissoudre dans l'eau régale, ajouter 50 cc. de solution de gomme et compléter à 1.000 cc. avec eau distillée.

Cette solution à 0 gr. 05 de Sb pour 1.000 cc. présente, après action de H^2S , une teinte voisine de celle de la solution de tablettes contenant 0,01 de kermès pour 100 cc. Elle permet de faire avec assez de précision le dosage colorimétrique de l'antimoine non seulement dans les tablettes de kermès, mais encore dans toutes les solutions renfermant 0 gr. 01 à 0 gr. 10 d'antimoine pour 1.000 cc. ou ramenées à cette dilution. Comme il suffit de 10 à 20 cc. de solution pour faire la lecture dans la plupart des colorimètres, on peut doser jusqu'à $1/20^e$ de mgr. d'antimoine. »

La publication de notre thèse ayant été retardée pour des raisons indépendantes de notre volonté, les détails de la technique de dosage de l'antimoine dans les organes ont été rapportés avant nous par notre camarade Tête (11) et nous ne pouvons mieux faire que les reproduire ici :

1° PRÉPARATION D'UNE SOLUTION ÉTALON

« Pour effectuer nos dosages nous avons préparé une solution étalon de la façon suivante : Dans un Erlen-

meyer, on introduit 10 cc. d'une solution d'antimonio-tartrate d'urotropine qui contiennent exactement 1 mgr. d'antimoine. On ajoute ensuite dans l'Erlenmeyer 10 cc. d'une solution de gomme arabique à 10 % faite avec des morceaux de gomme très blancs, puis on complète à 100 cc. avec de l'eau tartrique à 1 %. On fait alors passer H^2S pendant 10 à 15 minutes, on obtient une pseudo-solution jaune, dont il suffit de prendre 10 cc. pour colorimétrer.

2° MINÉRALISATION DES ORGANES ET PRÉCIPITATION DU SULFURE DE Sb COLLOÏDAL

Nous avons utilisé, pour la destruction de la matière organique, la méthode sulfo-nitrique décrite à propos du mercure. Nous nous sommes assuré que dans ces conditions, l'antimoine ne se perdait pas par volatilisation. Après obtention d'un résidu liquide bien blanc, on neutralise la liqueur sulfurique par de la lessive de soude ajoutée goutte à goutte, puis on revient à une légère acidité chlorhydrique, toutes ces opérations étant contrôlées au papier de tournesol.

On ajoute ensuite 10 cc. de la solution incolore de gomme arabique à 10 % et on complète à 100 cc., avec de l'eau tartrique à 1 %. On fait passer H^2S pendant dix à quinze minutes ; on obtient ainsi une pseudo-solution, plus ou moins jaune selon la teneur en antimoine, que l'on compare au colorimètre avec la solution étalon préparée, comme il est dit plus haut.

Cependant, à côté de la précipitation du sulfure

d'antimoine, il se produit parfois un louche, qui diminue beaucoup la limpidité de la pseudo-solution, surtout au colorimètre. Nous avons jugé qu'il était préférable dans ces cas de comparer la solution à doser, avec une échelle préparée comme l'étalon, et variant de 2 mgr. à 0 mgr. 1 d'antimoine, avec, comme doses intermédiaires : 1,5 ; 1 ; 0,5 ; 0,1.

Pour augmenter la sensibilité des réactions et du dosage, nous avons précipité le sulfure d'antimoine colloïdal dans 50 cc. au lieu de 100 cc., comme nous l'avions fait avec l'étalon utilisé pour la colorimétrie. Nous avons ainsi obtenu des teintes jaunes proportionnelles ; nous nous en sommes rendu compte au colorimètre et, par ce moyen, la dose de $1/10^{\circ}$ de mgr. a pu être appréciée encore convenablement.

Cependant, les colorations obtenues avec les produits de minéralisation des organes étaient beaucoup plus orangées que jaunes, surtout pour des doses de l'ordre du milligramme et au-dessus.

C'est pourquoi nous avons préparé un étalon en minéralisant un foie de cobaye normal auquel nous avons ajouté 1 mgr. 5 d'antimoine, sous forme d'antimonio-tartrate d'urotropine. Nous avons obtenu, cette fois, une coloration orangé très nette, qui nous a permis de faire des comparaisons plus exactes au colorimètre, pour les doses égales et supérieures à 1 mgr.

3° VÉRIFICATION DE LA SENSIBILITÉ

Nous avons fait cet essai sur un foie de cobaye normal.

Après minéralisation de 5 gr. 70 de foie, par le mélange sulfo-nitrique, nous avons fait subir à la liqueur sulfurique bien blanche, exactement le même traitement que dans les dosages précédents. Après avoir amené à 100 cc., nous avons prélevé deux fois 50 cc. Nous avons alors fait passer H^2S dans une fraction et nous avons pu nous rendre compte, par comparaison avec le liquide non traité, qu'il y avait une infiniment légère transformation de la teinte. Mais l'addition à ce liquide de 1/10^e de mgr. d'antimoine restait non seulement perceptible, mais facilement évaluable, en fonction d'un témoin. D'ailleurs, l'essai suivant prouve que la méthode est d'une rigueur suffisante en ce qui concerne la proportionnalité des colorations après destruction sulfo-nitrique des organes. Nous avons minéralisé deux moitiés de foie de cobaye normal. Une moitié a été placée dans un matras avec 3 centigrammes d'antimonio-thio-propanol-sulfonate de sodium correspondant à 4 mgr. 5 d'antimoine. L'autre moitié a été minéralisée de la même façon avec 1 centigramme d'antimonio-thio-propanol-sulfonate de sodium, correspondant à 1 mgr. 5 d'antimoine. Nous avons obtenu des colorations orangées très nettes, sans aucun louche et proportionnelles, en opérant au colorimètre. »

Élimination urinaire et fécale de l'ammoniotartrate d'urotropine

Nous avons à trois reprises injecté au cobaye 0 gr. 10 d'antimonio-tartrate d'urotropine de notre préparation I, faisant ainsi passer sous la peau de l'animal 28 mgr. environ d'antimoine.

Le premier cobaye est mort dix-huit heures après l'injection et nous avons pu noter la présence de sang dans ses urines. Le second a parfaitement supporté la même dose de produit et a éliminé 11 mgr. d'antimoine pendant les cinquante-sept heures qu'ont duré l'expérience. Quatre jours après, nous avons remarqué des eschares au point de piqûre. Le troisième animal est mort vingt-quatre heures après la piqûre sans avoir eu d'élimination. Voici le tableau rendant compte de la marche de l'élimination :

Prélèvem ^{ts}	1/2 h.	18 h.	24 h.	34 h.	48 h.	57 h.	Sb. total
I	Fèces.	néant	néant			mort	
	Urines	0,441	3,75				4,191
II	Fèces.	néant	néant	néant	néant	néant	4,000
	Urines		1,875	4,375	5,803	6,636	7.545 11,545

Etude de l'antimonio-thio- propanolsulfonate de sodium

Comme nous l'avons fait plus haut pour le sel de bismuth, nous étudierons ici le sel antimonié du thio-propanolsulfonate de sodium, étude entreprise avant nous par Mlle G. Julliard (9).

PROPRIÉTÉS

L'échantillon qui nous a été fourni par les Laboratoires Lumière se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline jaune pâle soluble dans cinq parties d'eau distillée froide, à peu près insoluble dans l'alcool à 95° (moins de 1 pour 250). Nous avons fait un essai de dissociation sur une solution à 1 pour 25. Celle-ci est restée stable après dix jours. Il en a été de même pour une solution à 0,5 pour 100.

CARACTÈRES ANALYTIQUES

Nous avons fait les essais suivants sur une solution à 1 pour 25 d'antimonio-thio-propanolsulfonate de sodium.

La lessive de soude nous a donné un précipité blanc, ainsi que l'acide oxalique. Nous avons noté la décoloration à froid du permanganate de potasse. La solution qui réduit à froid le nitrate d'argent ammoniacal donne un précipité orangé dense quand on fait passer H^2S en milieu chlorhydrique.

DOSAGE D'ANTIMOINE

Nous avons précipité l'antimoine à l'état de sulfure et nous avons suivi la technique préconisée par E. Barral dans son « Précis d'analyse chimique ».

Au préalable, nous avons minéralisé par le mélange sulfo-nitrique une prise d'essai de 0 gr. 50 de substance jusqu'à obtention d'une liqueur claire. On neutralise alors à la soude, puis on complète à 100 centimètres cubes avec de l'eau distillée additionnée de $1/10^e$ d'acide tartrique. On précipite ensuite le sulfure par passage de l'hydrogène sulfuré pendant 20 minutes, comme l'indique Barral, en maintenant constamment le liquide en ébullition. On filtre sur un filtre taré et après lavage à l'eau acétique jusqu'à filtrat légèrement orangé on porte à l'étuve à 100° et on pèse.

Nous avons obtenu ainsi un poids de sulfure de 0,1077, ce qui nous a donné un pourcentage d'antimoine de 15,4506 % ; un premier dosage effectué dans les Laboratoires Lumière avait donné le chiffre de 15,95 % d'antimoine.

DOSAGE DU SOUFRE

Nous avons employé la méthode de Liebig par fusion potassique, comme nous l'avions fait dans l'analyse du dérivé bismuthique (p. 12).

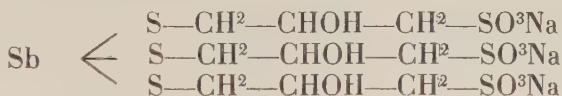
Une première prise d'essai de 0,50 de produit nous a donné un poids de 0,8643 de sulfate de baryte correspondant à 0,1185 de soufre. Le pourcentage de soufre est alors de 26,070 %.

Un second dosage nous a fourni les résultats suivants en opérant sur la moitié du filtrat et en faisant deux précipitations au chlorure de baryum :

1° 26,202 S %

2° 26,328 S %

Nous pouvons conclure de ces dosages que le corps étudié est bien celui qui correspond à la formule théorique :



PM = 699—

qui fait ressortir des pourcentages de soufre et d'antimoine de :

Sb % = 27,46

S % = 17,16

Elimination et localisation de l'antimoine

Nous avons opéré comme dans l'étude de l'élimination de l'antimonio-tartrate d'urotropine (voir plus haut, pages 47 et suivantes) et avons obtenu les résultats suivants :

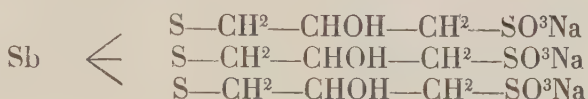
Cobaye	urine	fèces	foie	reins	cœur	poum.	total	Sb inj.
I	néant	néant	10,08	1,20	tr.	1,25	12,530	31,
II	9,080	0,338	0,909	0,500	0,833	tr.	11,665	15,5
III	3,333	néant	0,545	0,227	tr.	0,078	4,183	7,250
IV	0,789	néant	0,909	0,312	0,555	0,555	3,120	7,25

Nous voyons que l'antimoine se localise particulièrement dans le foie et les reins et que les quantités de métal peuvent être assez considérables lorsque l'animal meurt sans avoir éliminé. Lorsque l'injection est bien supportée, l'élimination est très rapide.

Conclusions

STIBIO-THIO-PROPANOLSULFONATE DE SODIUM

1° Le stibio-thio-propanolsulfonate de sodium répond à la formule :



Les pourcentages d'antimoine et de soufre résultant de nos dosages

Sb % : 15,4506

S % : 26,328

sont suffisamment rapprochés des chiffres théoriques :

Sb % : 17,16

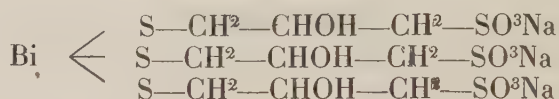
S % : 27,46.

2° L'élimination du dérivé antimonié étudié par nous est très rapide et se produit surtout par les urines et en partie moins importantes par les fèces.

3° Lorsque les animaux meurent sans avoir uriné, on retrouve des quantités importantes de métalloïde dans le foie. Il peut en être de même avec une élimination urinaire normale lorsque l'animal meurt rapidement.

BISMUTHO-THIO-PROPANOLSULFONATE DE SODIUM

Le Bismutho-thio-propanolsulfonate de sodium répond à la formule :



Les pourcentages de bismuth et de soufre trouvés :

Bi % : 25,41 S % : 24,42

sont en concordance satisfaisante avec les chiffres théoriques : Bi % : 26,42 et S % : 24,39.

2° Le bismutho-thio-propanolsulfonate de sodium s'élimine par les urines et surtout par les fèces.

Au bout de 48 heures, la moitié au moins du bismuth a disparu de l'organisme. Au bout d'un temps sensiblement égal, on note une localisation nette du métal dans différents organes et en particulier dans le foie et dans les reins.

Vu :	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	LEULIER.
JEAN LÉPINE.	

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 16 Novembre 1934.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

Bibliographie

1. LEVADITI. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis, Masson, 1924.
2. A. LUMIÈRE. — Sur les dérivés métalliques de la thio-glycérine-sulfonique. *Bull. de la Soc. de Thérapeutique*, t. CLXXII, 1921, p. 607.
3. L. REVOL. — *Thèse doct. ès-Sciences naturelles*, 1931. Imprimerie Berthod, Bourg.
4. R. FABRE. — *Journal Pharmac. et Chimie*, 1919, t. XX, p. 383 et 1920, t. XXI, p. 110.
5. HUGOUNENCQ et FLORENCE. — Principes de Pharmacodynamie.
6. BOUGAULT. — Sur un tartrate d'antimoine. *Compte rendu de l'Académie des Sciences*, 1906, t. CXLII, p. 585.
7. E. BARRAL. — Analyse chimique quantitative, 1926, t. I, p. 446.
8. G. ARNOUX. — Sur l'halogénéation des toluidines et de la métaxylidine asymétrique. *Thèse doct. Univers., Lyon*, 1930.
9. G. JULLIARD. — Contribution à l'étude pharmacodynamique des dérivés métalliques du thio-propanol-sulfonate de sodium. Lyon, 1930, *Thèse Doctorat en Pharmacie*.
10. M. CHATAIGNIER. — Dosages de petites quantités d'antimoine. *Bull. Soc. Pharm., Bordeaux*, 1920, p. 166, 172.

11. H. TÊTE. — Recherche sur les dérivés antimonié et mercuriel du thio-propanolsulfonate de sodium. Lyon, 1932. *Thèse Doctorat en Pharmacie*.
12. C. LAPORTE. — Etude de l'élimination urinaire des sels injectables de bismuth. Lyon, 1924, *Thèse de Doctorat en Pharmacie*.
13. R. FABRE et M. PICON. — *Journal Pharm. et Chimie*, 1928 (8) 7, p. 249 et 297.
14. L. CUNY. — L'absorption, la distribution et l'élimination du bismuth, d'après von Oettingen. *Journ. Pharm. et Chimie*, 1932 (8), t. XVI, p. 116 et 165.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	9
DÉRIVÉ BISMUTHIQUE.....	11
Historique des dérivés du bismuth.....	13
Etude chimique du bismutho-thio-propanolsulfonate de sodium	21
Analyse de l'échantillon I.....	22
Analyse de l'échantillon II.....	31
Etude de l'élimination urinaire et fécale du bismu- tho-thio-propanolsulfonate de sodium.....	35
Expérimentation physiologique	43
Localisation du bismuth dans l'organisme.....	49
DÉRIVÉ STIBIÉ.....	55
Historique des dérivés stibiés.....	57
Etude chimique de l'antimonio-tartrate d'urotropine.	61
Méthode de dosage de l'antimoine dans les organes.	69
Elimination urinaire et fécale de l'ammoniotartrate d'urotropine	75
Etude de l'antimonio-thio-propanolsulfonate de so- dium	77
Elimination et localisation de l'antimoine.....	80
CONCLUSIONS	81
BIBLIOGRAPHIE	83



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° IMPRIMEURS-ÉDITEURS °° °°

°° 42, QUAI GAILLETON, 42 °°

°° °° °° °° LYON °° °° °° °°



